

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/19, 35/78	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/19212 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juni 1996 (27.06.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/05073 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. December 1995 (21.12.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 45 728.6 21. December 1994 (21.12.94) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: SIMMET, Thomas [DE/DE]; Hustadtring 63, D-44801 Bochum (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AMMON, Hermann, P., T. [DE/DE]; Im Klecacker 30, D-72072 Tübingen (DE). (74) Anwalt: WEISERT, Annekäte; Kraus, Weisert & Partner, Thomas-Wimmer-Ring 15, D-80539 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: USE OF BOSWELLIC ACID FOR TREATING BRAIN TUMOURS (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON BOSWELLIASÄURE ZUR BEHANDLUNG VON HIRNTUMOREN (57) Abstract The invention concerns the use of pure boswellic acid, a physiologically acceptable salt, a derivative, a salt of this derivative or a plant preparation containing boswellic acid to produce a medicament for the treatment of brain tumours. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivates, eines Salzes des Derivates oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirntumoren.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

B E S C H R E I B U N G

Verwendung von Boswelliasäure zur Behandlung von Hirntumoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung von reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivates, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirntumoren.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung von reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivates, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung für die Behandlung von Hirntumoren.

Die bislang bekannten Möglichkeiten der therapeutischen Behandlung von Hirntumoren sind unbefriedigend:

Maligne Hirntumoren können bislang nur unzureichend behandelt werden. Die neurochirurgische Entfernung der Hirntumoren stellt einen schweren operativen Eingriff dar und führt, je nach Art, Größe und Lage der Hirntumoren, oftmals zu keiner vollständigen Entfernung der malignen Tumore. Aus diesen

Gründen beträgt die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit malignen Hirntumoren auch nach Kombinationsbehandlung mit Operation und Strahlentherapie nur circa 9 Monate. Eine zusätzliche Chemotherapie mit bislang verfügbaren Zytostatika verlängert die Überlebensdauer lediglich um circa 10% (Lesser, G.J., Grossman S., The chemotherapy of high-grade astrocytomas, Seminars in Oncology, 1994, 21:220-235).

Zur symptomatischen Behandlung werden Glucocorticosteroide eingesetzt, die jedoch die peritumoralen Hirnödeme nicht effektiv vermindern können, so daß ihre Anwendung nicht zum gewünschten Erfolg führt.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Verwendung von Präparaten zur Verfügung zu stellen, die zur Behandlung von Hirntumoren, zur Hemmung des peritumoralen Hirnödems sowie des Tumorzellwachstums und zum Abtöten der Tumorzellen dienen. Insbesondere soll ein Präparat bereitgestellt werden, das eine wesentlich wirksamere Behandlung von Hirntumoren ermöglicht, ohne dabei die Nebenwirkungen und die geringe Effizienz aufzuweisen, die mit der Verwendung bislang zur Tumorthherapie eingesetzter Zytostatika einhergehen. Das erfindungsgemäß zur Verfügung gestellte Arzneimittel bzw. Präparat soll eine geringe Toxizität besitzen und dementsprechend von den Patienten gut toleriert werden. Die Bereitstellung eines solchen Arzneimittels ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (De Vita, D., Helman, S., Rosenberg, S.A. (Hrsg.), Cancer - Principles and Practice of Oncology, 4. Auflage, 1993, J.B. Lippincott Company, Philadelphia; Lesser, G.J., Grossman S., The chemotherapy of high-grade astrocytomas, Seminars in Oncology, 1994, 21:220-235), die das dringende Bedürfnis nach der Schaffung eines solchen Arzneimittels dokumentieren.

Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß Boswelliasäure, ein physiologisch annehmbares Salz, ein Derivat, ein

- 3 -

Salz des Derivats oder eine Boswelliasäure enthaltende pflanzliche Zubereitung für die Behandlung von Hirntumoren wirksam ist.

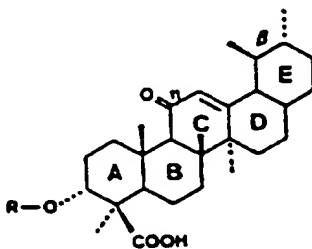
In der ayurvedischen Medizin Indiens werden Arzneimittel, die Präparationen aus der Pflanze *Boswellia serrata* enthalten, zur Behandlung von Entzündungen, aber auch Rheumatismus verwendet. Hinweise, diese Arzneimittel zur Behandlung von Hirntumoren einzusetzen, finden sich jedoch in der Literatur nicht. Aufgrund der Wirksamkeit von Präparationen aus der Pflanze *Boswellia serrata* zur Behandlung von entzündlichen Krankheiten wurde dieses Harz bereits auf seine Inhaltsstoffe hin untersucht. So berichten Pardhy & Bhattacharyya (Ind. J. Chem., 16B:176-178, 1978), daß *Boswellia serrata* im wesentlichen die folgenden Inhaltsstoffe enthält:

β -Boswelliasäure, Acetyl- β -boswelliasäure, Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure, 11-Keto- β -boswelliasäure.

Bislang sind jedoch noch keine Untersuchungen über die Wirksamkeit dieser Verbindungen zur Behandlung von Hirntumoren bekannt.

Die Strukturformeln von Boswelliasäure und einigen ihrer Derivate werden im folgenden aufgeführt:

(A):



R = H

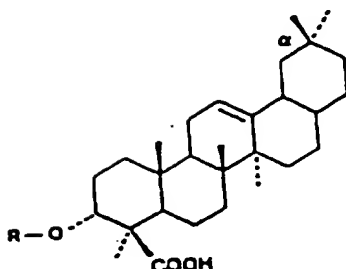
: 11-Keto- β -boswelliasäure

- 4 -

R = Acetyl : Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure

R = Formyl : Formyl-11-keto- β -boswelliasäure

(B):



R = H : α -Boswelliasäure

R = Acetyl : Acetyl- α -boswelliasäure

R = Formyl : Formyl- α -boswelliasäure

Als Boswelliasäure wird vorzugsweise β -Boswelliasäure verwendet, die nach Literaturangaben aus *Boswellia serrata* oder anderen bekannten Boswelliasäure enthaltenden Pflanzen isoliert wird. Die β -Boswelliasäure kann geringe Mengen an α - oder γ -Boswelliasäure enthalten. Als physiologisch annehmbare Salze der Boswelliasäure können die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Calciumsalze verwendet werden. Als Derivate der Boswelliasäure können niedere Alkylester, die durch Veresterung der Carboxylgruppe mit einem C₁-C₆-Alkohol erhalten werden, vorzugsweise der Methylester, oder Ester, die durch Veresterung der Hydroxylgruppe mit einer physiologisch verträglichen Carbonsäure erhalten werden, verwendet werden. Bevorzugte Derivate sind β -Boswelliasäureacetat, β -Boswelliasäureformiat, β -Boswelliasäuremethylester, Acetyl- β -bos-

welliasäure, Acetyl-11-keto- β -boswelliasäure und 11-Keto- β -boswelliasäure.

Erfindungsgemäß ist es weiterhin möglich, eine Boswelliasäure enthaltende pflanzliche Zubereitung zu verwenden. Erfindungsgemäß werden Präparate, die aus dem Harz von Boswellia-Arten (Olibanum, Weihrauch) gewonnen werden, verwendet.

Pflanzen, die Boswelliasäure (syn.: Boswellinsäure) enthalten, sind:

Boswellia (serrata, papyrifera, frereana, carteri, thurifera, glabra, bhaw-dajiana, oblongata, socotrana und andere Vertreter dieser Familie).

Ein ethanolischer Extrakt aus dem Harz der Boswellia serrata, der die genannten Boswelliasäuren enthält, erweist sich als besonders wirksam: Die Anwendung dieses Präparats - im weiteren als Phytopharmakon H 15 bezeichnet (hergestellt und vertrieben von der Firma Ayurmedica, Pöcking) - ermöglicht innerhalb einer siebentägigen Behandlungsdauer eine Senkung des peritumoralen Hirnödems um 22 bis 48 %. Eine histopathologische Untersuchung des Tumorgewebes der behandelten Patienten erweist sich als weitestgehend nekrotisch, was außerordentlich ungewöhnlich ist. Die Lebensfähigkeit der explantierten Zellen liegt außerordentlich niedrig und beträgt in Zellkultur etwa 3,5 bis 4,5 %. Normalerweise beträgt die Lebensfähigkeit solcher Zellen etwa 80 %. Im Gegensatz zu den Zellen unbehandelter Patienten zeigen die Zellen des behandelten Tumorgewebes über zwei Wochen keinerlei Proliferationstendenz.

Diese Untersuchungen zeigen, daß H 15 das peritumorale Hirn-ödem sowie das Tumorzellwachstum hemmt und zum Absterben der Tumorzellen führt.

Erfindungsgemäß ist es weiterhin möglich, daß die Verwendung zusammen mit anderen chemisch reinen Arzneistoffen und/oder anderen pflanzlichen Arzneimitteln erfolgt. Beispiele für solche andere chemisch reine Arzneistoffe sind:

Zytostatika, z.B. Nimustin, Carmustin, Lomustin, Methyllumustin, Semustin, Methotrexat, Teniposid, Dacarbazin, Procarbazine, Temozolamid, Topotecan, Paclitaxel, Streptozocin, Cisplatin, 5-Fluorouracil; Glucocorticosteroide, z.B. Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Hydrocortison, Cloprednol, Betamethason.

Ein Beispiel für solche pflanzliche Arzneimittel ist Vincristin.

Erfindungsgemäß wird die Boswelliasäure je nach Bedarf verabreicht. Da sie wenig toxisch ist, ist die Dosierung nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Schwere der Krankheit, dem Gewicht des zu behandelnden Patienten und der Dauer der Behandlung vom Arzt leicht variiert werden.

Einheitsdosen können beispielsweise ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Die exakte Dosis hängt vom Verabreichungsweg und dem zu behandelnden Zustand ab. Naturgemäß kann es erforderlich sein, Routinevariationen der Dosis, je nach dem Alter und dem Gewicht des Patienten sowie der Schwere des zu behandelnden Krankheitszustandes, vorzunehmen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen können in an sich bekannter Weise unter Verwendung eines oder mehrerer pharmazeutisch annehmbarer Träger oder Verdünnungsmittel formuliert werden. Die Zubereitungen können für die orale, parenterale, rektale, intrakranielle oder intrathekale Verabreichung formuliert werden. Zubereitungen der Verbindungen für die orale Verabreichung sind bevorzugt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen für die orale Verabreichung können in Form von beispielsweise Tabletten oder Kapseln, die nach an sich bekannten Verfahren mit pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln, wie Bindemitteln (zum Beispiel vorgelatinierter Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon oder Hydroxypropylmethylcellulose), Füllstoffen (zum Beispiel Lactose, Saccharose, Mannit, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose oder Calciumhydrogenphosphat); Schmiermitteln (zum Beispiel Stearinsäure, Polyethylenglykol, Magnesiumstearat, Talk oder Siliciumdioxid); Desintegrationsmitteln (zum Beispiel Kartoffelstärke, Natriumstärkeglykolat oder Natriumcarboxymethylcellulose); oder Benetzungsmitteln (zum Beispiel Natriumlaurylsulfat), hergestellt werden, vorliegen. Die Tabletten können nach an sich bekannten Verfahren überzogen werden. Flüssige Zubereitungen für die orale Verabreichung können in Form von beispielsweise wäßrigen oder öligen Lösungen, Sirupen, Elixieren, Emulsionen oder Suspensionen vorliegen, oder sie können als Trockenprodukt für die Konstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung vorliegen. Solche flüssigen Zubereitungen können nach an sich bekannten Verfahren mit pharmazeutisch annehmbaren Zusatzstoffen hergestellt werden, wie Suspensionsmitteln (zum Beispiel Sorbitsirup, Cellulosederivaten, Glucose/Zucker-Sirup, Gelatine, Aluminiumstearatgel oder hydrierten genießbaren Fetten); Emulgiermitteln (zum Beispiel Lecithin, Gummi arabicum oder Sorbitan-monooleat); nicht-wäßrigen Trägern (zum Beispiel Mandelöl, öligen Estern, Ethylalkohol oder fraktionierten Pflanzenölen); und Konservierungsmitteln (zum Beispiel Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoaten oder Sorbinsäure). Die flüssigen Zubereitungen können auch an sich bekannte Puffer, Geschmacks- bzw. Aromamittel, Farbstoffe und Süßstoffe, je nach Bedarf, enthalten.

Für die parenterale Verabreichung können die Verbindungen für Injektionen, bevorzugt intravenöse, intraarterielle, in-

tramuskuläre, intrakranielle, intrathekale oder subkutane Injektionen, formuliert werden. Zubereitungen für die Injektion können in Eindosenform, zum Beispiel in Ampullen, oder in Mehrfachdosis-Behältern mit einem zugegebenen Konservierungsstoff vorliegen. Die Zubereitungen können in Form von Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wäßrigen Trägern vorliegen und Zubereitungshilfsmittel enthalten, wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispersionsmittel, und/oder Mittel zur Einstellung der Tonizität der Lösung enthalten. Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform für die Konstitution mit einem geeigneten Träger, zum Beispiel sterilem pyrogenfreien Wasser, vor der Verwendung vorliegen.

Die Verbindungen können ebenfalls als rektale Zubereitungen, wie Suppositorien, formuliert werden, zum Beispiel solche, die an sich bekannte Suppositorien-Grundstoffe, wie Kakao-butter oder andere Glyceride, enthalten.

Die folgenden Beispiele erläutern die erfindungsgemäße Verwendung.

B e i s p i e l 1

Tabletten für die orale Verabreichung

A. Direkte Kompression

(1)			
Wirkstoff:	Boswelliasäure	15 - 30	mg/Tablette
(bzw. pulverisierte Droge		0,5 - 1,0	g/Tablette)
Magnesiumstearat	BP	0,65	mg/Tablette
wasserfreie	Lactose	80	mg/Tablette

Der Wirkstoff wird mit der wasserfreien Lactose und dem Magnesiumstearat vermischt, und das Gemisch wird gesiebt.

- 9 -

Das entstehende Gemisch wird zu Tabletten unter Verwendung einer Tablettiermaschine verpreßt.

(2)

Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg/Tablette
(bzw. pulverisierte Droge	0,5 - 1,0 g/Tablette)

Magnesiumstearat BP	0,7 mg/Tablette
---------------------	-----------------

mikrokristalline Cellulose NF	100 mg/Tablette
-------------------------------	-----------------

Der Wirkstoff wird gesiebt und mit der mikrokristallinen Cellulose und dem Magnesiumstearat vermischt. Das entstehende Gemisch wird unter Verwendung einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

B. Nasse Granulierung

Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg/Tablette
(bzw. pulverisierte Droge	0,5 - 1,0 g/Tablette)
Lactose BP	150,0 mg/Tablette
Stärke BP	30,0 mg/Tablette
vorgelatinierte Maisstärke BP	15,0 mg/Tablette
Magnesiumstearat BP	1,5 mg/Tablette

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Lactose, der Stärke und der vorgelatinierten Maisstärke vermischt. Geeignete Volumina an gereinigtem Wasser werden zugegeben, und das Pulver wird granuliert. Nach dem Trocknen wird das Granulat gesiebt und mit dem Magnesiumstearat vermischt. Das Granulat wird dann unter Verwendung von Lochstanzen mit geeignetem Durchmesser zu Tabletten verpreßt.

Tabletten anderer Zusammensetzung können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von Wirkstoff zu Lactose oder das Kompressionsgewicht ändert und entsprechende Lochstanzen verwendet.

B e i s p i e l 2

Kapseln

Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg/Kapsel
(bzw. granuliert Droge	0,5 - 1,0 g/Kapsel
freifließende Stärke	150,00 mg/Kapsel
Magnesiumstearat BP	1,00 mg/Kapsel

Der Wirkstoff wird gesiebt und mit den anderen Bestandteilen vermischt. Das Gemisch wird unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in Hartgelatine-Kapseln Nr. 2 gefüllt. Andere Kapseln können hergestellt werden, indem man das Füllgewicht ändert und erforderlichenfalls die Kapselgröße entsprechend ändert.

B e i s p i e l 3

Sirup

Saccharose-freie Zubereitung	<u>mg/5 ml Dosis</u>
Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30
Hydroxypropylmethylcellulose USP (Viskositäts-Typ 4000)	22,5
Puffer)	
Geschmacksstoff)	
Farbstoff)	nach Bedarf
Konservierungsmittel)	
Süßstoff)	
gereinigtes Wasser auf	5,0 ml

- 11 -

Die Hydroxypropylmethylcellulose wird in heißem Wasser dispergiert, abgekühlt und dann mit einer wäßrigen Suspension vermischt, die den Wirkstoff und die anderen Komponenten der Zubereitung enthält. Die entstehende Lösung wird auf ihr Volumen eingestellt und vermischt.

B e i s p i e l 4

<u>Suspension</u>	<u>mg/5 ml Dosis</u>
Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. pulverisierte Droge (getrockneter Drogenextrakt entsprechend)	15 - 30 0,5 - 1,0 g)
Aluminiummonostearat	75,00
Süßstoff)	
Geschmacksstoff)	nach Bedarf
Farbstoff)	
fraktioniertes Kokosnußöl auf	5,00

Das Aluminiummonostearat wird in etwa 90% des fraktionierten Kokosnußöls dispergiert. Die resultierende Suspension wird unter Rühren auf 115°C erhitzt und dann abgekühlt. Die Süß-, Geschmacks- und Farbstoffe werden zugesetzt, und der Wirkstoff wird dispergiert. Die Suspension wird mit dem restlichen fraktionierten Kokosnußöl auf das Volumen eingestellt und vermischt.

B e i s p i e l 5

Sublinguale Tablette

Wirkstoff: Boswelliasäure (bzw. Drogenextrakt	15 - 30 mg/Tablette 0,5 - 1,0 g/Tablette)
verpreßbarer Zucker NF	50,5 mg/Tablette
Magnesiumstearat BP	0,5 mg/Tablette

- 12 -

Der Wirkstoff wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt, mit den anderen Bestandteilen vermischt und unter Verwendung geeigneter Lochstanzen verpreßt. Tabletten anderer Stärke können hergestellt werden, indem man das Verhältnis von Wirkstoff zu Träger oder das Kompressionsgewicht ändert.

B e i s p i e l 6

Suppositorien für die rektale Verabreichung

Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg
Witepsol H15 ⁺ auf	1,0 g
⁺ geeignete Qualität von Adeps solidus Ph.Eur.	

Eine Suspension des Wirkstoffs in geschmolzenem Witepsol wird hergestellt und unter Verwendung einer geeigneten Vorrichtung in 1-g-Suppositorienformen eingefüllt.

B e i s p i e l 7

Injektion für intravenöse Verabreichung

Wirkstoff: Boswelliasäure	15 - 30 mg/ml
Natriumchlorid-intravenöse Infusion, BP, 0,9% Gew./Vol.	auf 1 ml
<u>Ansatzgröße</u>	2500 ml

Der Wirkstoff wird in einem Teil der Natriumchlorid-intravenösen Infusion gelöst, die Lösung mit der Natriumchloridintravenösen Infusion auf das Volumen eingestellt und die Lösung gründlich vermischt. Die Lösung wird in klare, Typ 1, 10-ml-Glasampullen eingefüllt und unter Stickstoff im Kopfraum durch Abschmelzen des Glases abgesiegelt. Die Ampullen werden durch Erhitzen im Autoklaven bei 120°C für nicht kürzer als 20 Minuten sterilisiert.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verwendung von reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivates, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirntumoren.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Arzneimittel zur Hemmung des peritumoralen Hirnödems sowie des Tumorzellwachstums und zum Abtöten der Tumorzellen hergestellt wird.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als die Boswelliasäure enthaltende pflanzliche Zubereitung einen Weihrauchextrakt einsetzt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels für die orale, bukkale, rektale, intramuskuläre, subkutane, intraartikuläre, intravenöse, intrakranielle oder intrathekale Verabreichung erfolgt.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, polymergebundenen Präparationen oder Suppositorien erfolgt.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zusammen mit anderen chemisch reinen Arzneistoffen und/oder pflanzlichen Arzneimitteln erfolgt.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zusammen mit Zytostatika und/oder Glucocorticosteroiden erfolgt.
8. Verwendung von reiner Boswelliasäure, eines physiologisch annehmbaren Salzes, eines Derivates, eines Salzes des Derivats oder einer Boswelliasäure enthaltenden pflanzlichen Zubereitung für die Behandlung von Hirntumoren.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung zur Hemmung des peritumoralen Hirnödems sowie des Tumorzellwachstums und zum Abtöten von Tumorzellen erfolgt.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als die Boswelliasäure enthaltende pflanzliche Zubereitung einen Weihrauchextrakt einsetzt.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung durch orale, bukkale, rektale, intramuskuläre, subkutane, intraartikuläre, intravenöse, intrakranielle oder intrathekale Verabreichung erfolgt.
12. Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Verwendung in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, polymergebundenen Präparationen oder Suppositorien erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PL./EP 95/05073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/19 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO,A,90 01937 (RES TRIANGLE INST) 8 March 1990 see the whole document</p> <p>in particular page 42, claim 14 and page 27, line 4-9 -----</p>	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 1996

Date of mailing of the international search report

10.05.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mair, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PL./EP 95/05073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9001937	08-03-90	AU-B- 630374	29-10-92
		AU-B- 4303389	23-03-90
		CA-A- 1330944	26-07-94
		DE-D- 68909947	18-11-93
		DE-T- 68909947	24-02-94
		EP-A,B 0431076	12-06-91
		JP-T- 4500209	16-01-92
		US-A- 5064823	12-11-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungen

PC./EP 95/05073

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/19 A61K35/78

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,90 01937 (RES TRIANGLE INST) 8.März 1990 siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 42, Anspruch 14 & Seite 27, Zeile 4-9 -----	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29.April 1996

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

10.05.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Mair, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen

PC 1/EP 95/05073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9001937	08-03-90	AU-B- 630374	29-10-92
		AU-B- 4303389	23-03-90
		CA-A- 1330944	26-07-94
		DE-D- 68909947	18-11-93
		DE-T- 68909947	24-02-94
		EP-A, B 0431076	12-06-91
		JP-T- 4500209	16-01-92
		US-A- 5064823	12-11-91
